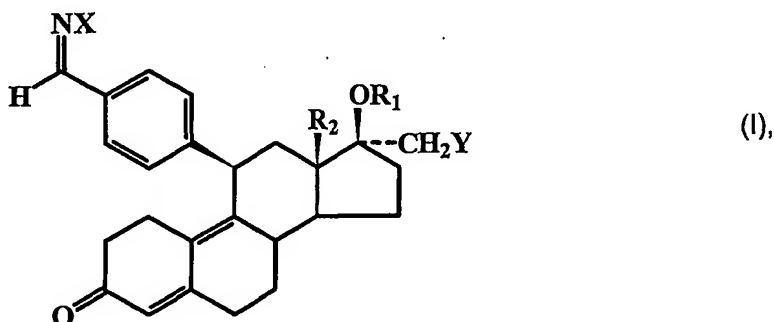


WO 02/38581 A2

Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -Methyl-substituierten 3-Oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E oder 1Z)-oximen

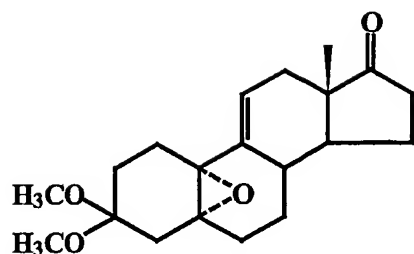
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -
5 Methyl-substituierten 3-Oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E
oder 1Z)-oximen der allgemeinen Formel (I)



worin R_1 ein Wasserstoffatom, ein C_{1-6} -Alkylrest oder ein C_nF_{2n+1} -Rest ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist, R_2 ein C_{1-4} -Alkylrest ist, X eine E- oder Z-ständige OH-Gruppe ist und Y eine OC_{1-6} -Alkylgruppe, SC_{1-6} -Alkylgruppe oder $OCH_2C_nF_{2n+1}$ -Gruppe ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist.

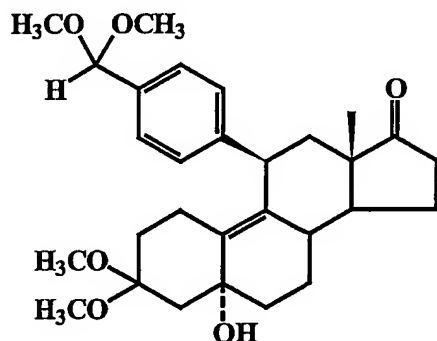
4-(17 α -Methyl-substituierte 3-Oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-
(1E oder 1Z)-oxime sind bereits bekannt. Substanzen dieser Art sind
in DE 4332283 A1 (EP 0 648 778 B1) beschrieben. Die Verbindungen
15 sind wegen der günstigen antigestagenen und geringen
antiglucocorticoiden Wirkung von allgemeinem Interesse für die
Behandlung einer Reihe von hormonabhängigen Erkrankungen der
Frau, wie beispielsweise der Endometriose.

Das bisherige Verfahren zu ihrer Herstellung geht von einem am C-3
20 als Ketal, vorzugsweise dem als Dimethylketal geschützten 5 α ,10 α -
Epoxy-estr-9(11)-en-17-on der Formel (II)



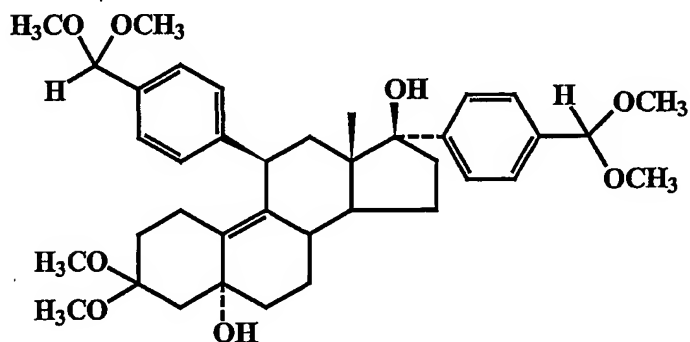
(II)

aus. In einem ersten Schritt wird in an sich bekannter Art und Weise das 5 α ,10 α -Epoxid der Formel (II) durch eine von Cu(I)Salzen katalysierte Grignard-Reaktion mit einem 4-Brombenzaldehydketal, vorzugsweise dem 4-Brombenzaldehyddimethylketal, zu 11 β -arylsubstituierten 5 α -Hydroxysteroiden der Formel (III)



(III)

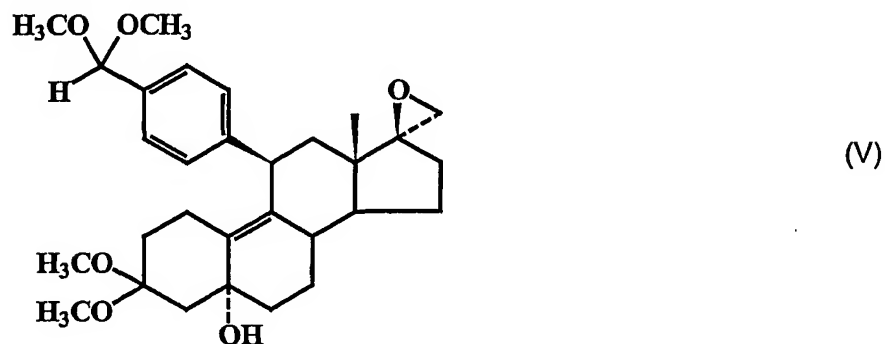
geöffnet. Die Ausbeute des Verfahrens ist dabei nicht optimal, da auch ein Teil (3 bis 10 %) der 17-Oxogruppe angegriffen wird, wobei 11 β ,17 α -Bisaryl-substituierte Steroide der Formel (IV)



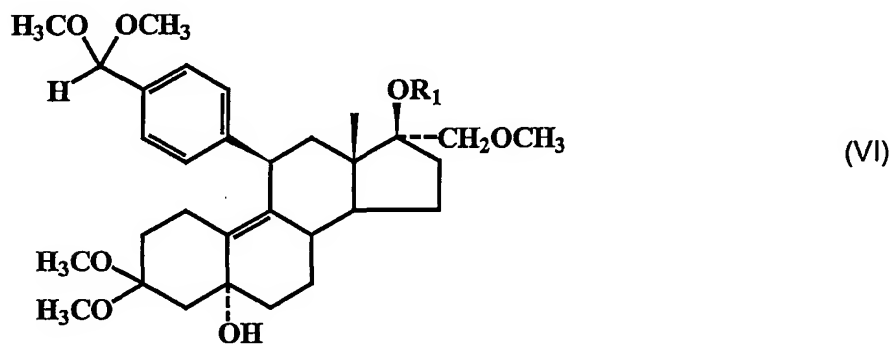
(IV),

entstehen, die sich nur aufwendig durch Chromatographie von den gewünschten 11 β -mono-arylsubstituierten Verbindungen der Formel (III) abtrennen lassen.

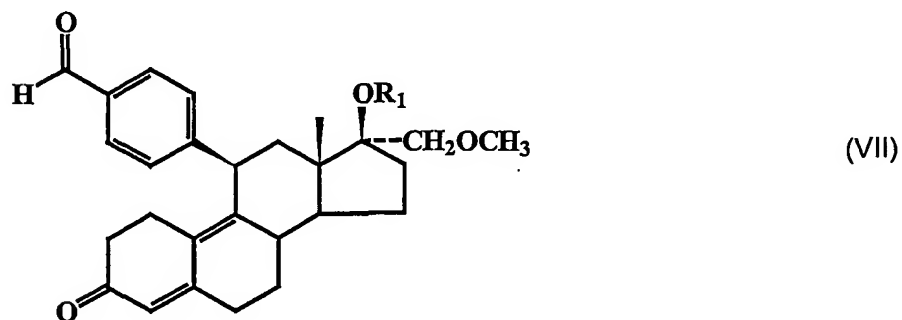
Das Gemisch der Verbindungen der Formel (III) und (IV) wird nach COREY und CHAYKOWSKY [J. Amer. Chem. Soc. 84, 3782 (1962)] hauptsächlich in das Spiroepoxid der Formel (V)



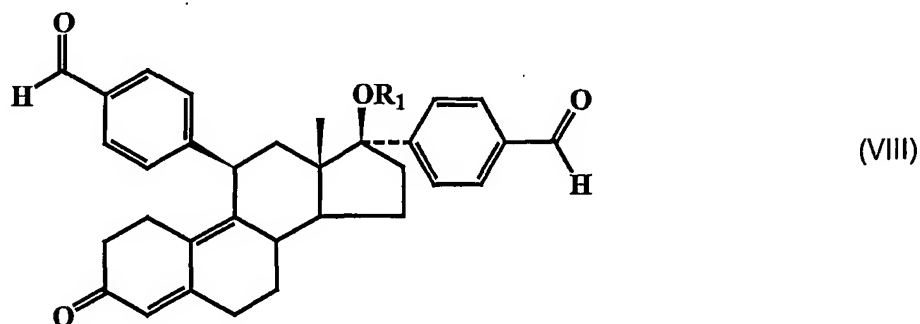
5 überführt, das durch Alkalimethylat zur 17 α -Methoxyverbindung der Formel (VI)



geöffnet wird, worin R₁ ein Wasserstoffatom ist. Die Verbindung der Formel (IV) wird entweder direkt oder nach Veretherung der 17 β -Hydroxylgruppe mit Alkylhalogeniden in Gegenwart von Basen zu Verbindungen der allgemeinen Formel (VI), worin R₁ ein C₁₋₆-Alkylrest
10 ist, durch saure Hydrolyse in die Benzaldehyde der Formel (VII)



überführt, worin R_1 ein Wasserstoffatom oder ein C_{1-6} -Alkylrest ist.
 Die bei der Grignard-Reaktion als Nebenprodukt entstehenden
 11 β ,17 β -Bisarylsteroidoide der Formel (IV) werden unter den genannten
 Bedingungen ständig mitgeführt und letztlich zu den Bisaldehyden der
 5 Formel (VIII)



hydrolysiert. Diese Bisaldehyde der Formel (VIII) unterscheiden sich
 im Kristallisationsverhalten und in ihren chromatographischen
 Eigenschaften nur geringfügig von den Monoaldehyden der Formel
 10 (VII) und sind nur schwer quantitativ abzutrennen, stören also bei der
 Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I).

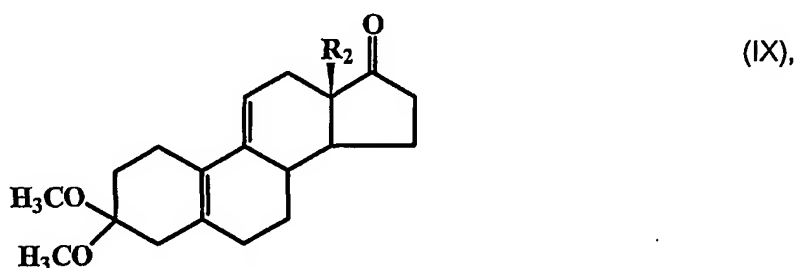
Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist deshalb ein technisch
 einfacheres und effektiveres Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -
 15 Methyl-substituierten 3-Oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E
 oder 1Z)-oximen der Formel (I) zur Verfügung zu stellen, das den
 Angriff der Grignard-Verbindung am C-17 verhindert und mit höherer
 Ausbeute und Selektivität zu den Zielverbindungen der Formel (I)
 führt.

20

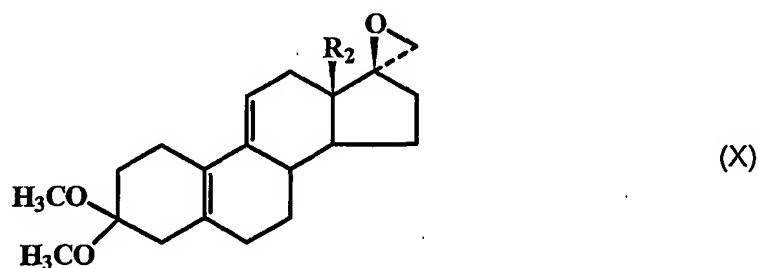
Diese Aufgabe wird gemäß dem Verfahren nach Anspruch 1 gelöst.

Dadurch, daß die 17-Ketogruppe vor der Grignardierung in die
 gewünschte 17 α -Methyl-substituierte Verbindung überführt wird,
 25 kann die Bildung des Nebenprodukts der Formel (VIII) verhindert
 werden, wodurch die Zielverbindungen mit höherer Ausbeute und

Reinheit erhalten werden. So kann beispielsweise ausgehend von der Verbindung (II) nach dem Verfahren gemäß DE 43 32 283 A1 der Aldehyd (VIIb) in ca. 5,6 % Ausbeute und entsprechend das Oxim (Ic) in ca. 3,8 % Ausbeute hergestellt werden. Durch das erfindungsgemäße
 5 Verfahren läßt sich der Aldehyd (VIIb) nunmehr in ca. 33 % Ausbeute bzw. das Oxim (Ic) in ca. 23 % Ausbeute aus dem Olefin (IX) herstellen, ohne das spezielle chromatographische Bedingungen für die Reinigung angewendet werden müssen. Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben. Wegen weiterer Vorteile der Erfindung wird auf die folgende
 10 Beschreibung und die Ausführungsbeispiele verwiesen. Erfindungsgemäß wird das 3,3-Dimethoxy-estra-5(10),9(11)-en-17-on der Formel (IX)

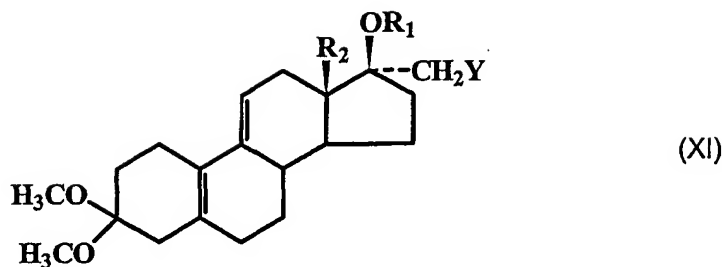


in der R₂ ein C₁₋₄-Alkylrest ist, mit einem aktiven Methylenreagenz, das z. B. aus Trimethylsulfoniumiodid und einer starken Base, wie
 15 Kalium-tert.-butanolat, in Lösungsmitteln, wie DMSO, DMF oder Toluol, hergestellt wird, in das Spiroepoxid der Formel (X)



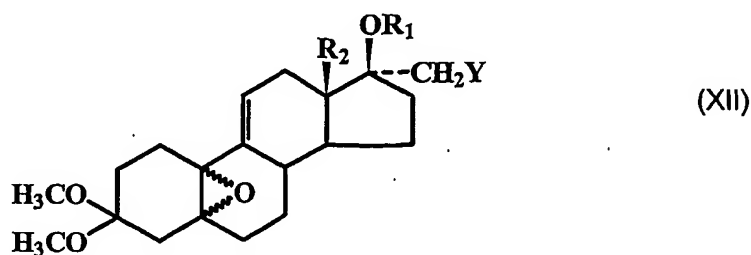
umgewandelt, in der R₂ die vorstehend gegebene Bedeutung hat, das nach Spaltung der 17-Spiroepoxygruppe durch Alkali- oder Erdalkalialkoholat, Alkali- oder Erdalkalithiolalkoholat oder durch
 20 Trifluoralkylalkohole und Kalium-tert.-butanolat, vorzugsweise durch Natriummethanolat in Lösungsmitteln, wie Methanol, DMF oder DMSO, zur 17 α -CH₂Y-Verbindung der Formel (XI)

6



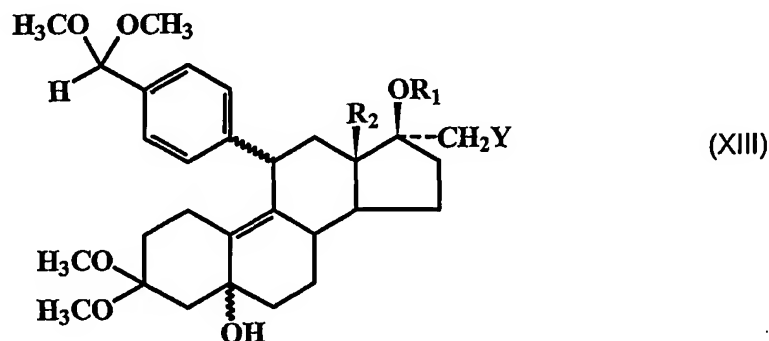
geöffnet wird, worin R_1 ein Wasserstoffatom darstellt und R_2 die vorstehend gegebene Bedeutung hat und Y eine OC_{1-6} -Alkylgruppe, SC_{1-6} -Alkylgruppe oder $OCH_2C_nF_{2n+1}$ -Gruppe ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist.

- 5 Durch Umsetzung der 17β -Hydroxylgruppe mit Alkylhalogeniden oder Fluoralkylhalogeniden (Halogen = Chlor, Brom oder Iod), wie Fluoralkyliodid, in Gegenwart von starken Basen, wie Kaliumhydroxid, Alkoholaten, wie Kalium-tert.-butanolat, Silberfluoriden, Alkalimetallen und Naphthalin oder Biphenyl, in inerten Lösungsmitteln, wie Ethern,
- 10 Tetrahydrofuran (THF) oder Toluol, werden die 17β -Ether der Formel (XI) gebildet, worin R_1 ein C_{1-6} -Alkylrest oder ein C_nF_{2n+1} -Rest ist, wobei n 1, 2 oder 3 darstellt und R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) werden regioselektiv an der $5(10)$ -Doppelbindung epoxidiert. Die
- 15 Epoxidation mit Wasserstoffperoxid und Hexachlor- oder Hexafluoraceton erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von katalytischen Mengen eines tertiären Amins, wie Triethylamin oder Pyridin, wobei ein Gemisch aus $5\alpha,10\alpha$ -Epoxy- und $5\beta,10\beta$ -Epoxy- 17α -Methylsubstituierten Estr-9(11)-en-3,3-dimethylketal der Formel (XII)

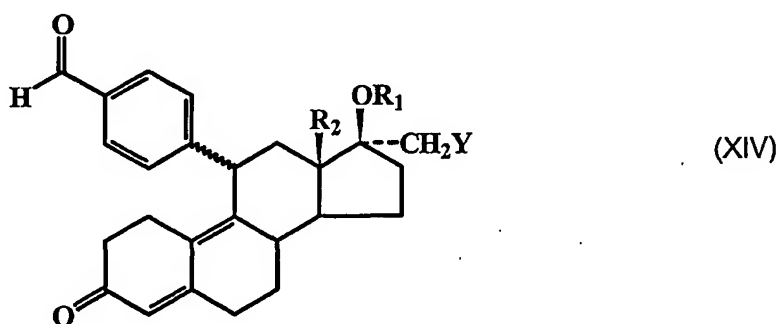


- 20 entsteht, worin R_1 , R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben, das vorzugsweise nicht in die Einzelkomponenten getrennt wird, sondern direkt mit einem

4-Brombenzaldehydketal, wie 4-Brombenzaldehyddimethylketal, Magnesium und Cu(I)Cl bei Temperaturen zwischen -35°C und Raumtemperatur zu dem entsprechenden 3,3-Dimethoxy-5 α -hydroxy-17 α -(methyl-substituierten 11 α,β -benzaldehyd-dimethylketal der Formel (XIII)



- 5 geöffnet wird, worin R_1 , R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben. Dieses Gemisch wird bevorzugt direkt ohne Zwischenisolierung zur Abspaltung der Schutzgruppen der sauren Hydrolyse, beispielsweise mit verdünnter Essigsäure oder p-Toluolsulfonsäure, in Lösungsmitteln, wie Aceton oder THF, unterworfen. Dabei entsteht ein
- 10 Gemisch der 11 α,β -Benzaldehyd-Derivate der Formel (XIV)



- worin R_1 , R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben, aus dem durch Kristallisation überraschenderweise (Das heißt, bei der Grignardierung des Epoxidgemisches entstehen am C-11 zwei isomere Verbindungen, die sich in ihren chromatographischen Eigenschaften
- 15 nur gering unterscheiden und eigentlich auch sehr ähnlich kristallisieren sollten. Überraschenderweise kristallisiert nur die 11 β -Verbindung aus, weil sie sehr schwer löslich ist. Somit gelingt durch

eine einzige Kristallisation die weitgehende Abtrennung des 11- α -Aldehyds und gleichzeitig auch die Abtrennung der nichtsteroidalen Nebenprodukte. Dies ist besonders wichtig, da diese Nebenprodukte durch den vierfachen Überschuß an Grignardreagens ansonsten besonders störend wirken würden und nur durch Chromatographie abtrennbar wären) die reinen 11 β -Benzaldehyde isoliert werden, worin R_1 , R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben, und die Aldehydfunktion durch Hydroxylammoniumsalze, vorzugsweise Hydroxylaminhydrochlorid, in Gegenwart von Basen, vorzugsweise Pyridin, bei Raumtemperatur in ein Gemisch der E/Z-Benzaldoxime der allgemeinen Formel (I) umgewandelt werden, worin R_1 , R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben und X eine E- oder Z-ständige OH-Gruppe bedeutet. Die E/Z-Benzaldoxime der allgemeinen Formel (I) können durch Umkristallisation und/oder durch Chromatographie getrennt, gereinigt und als Einzelkomponenten isoliert werden.

Unter "Alkylrest" wird in der vorliegenden Erfindung ein verzweigter oder geradkettiger Alkylrest verstanden. Als C_{1-4} - bzw C_{1-6} -Alkylreste seien beispielsweise eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, i-Propyl-, n-Butyl-, i-Butyl- oder tert.-Butyl-, n-Pentyl-, i-Pentyl-, n-Hexyl-, 2-Methylpentyl-, 3-Methylpentyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder 2,3-Dimethylbutylgruppe genannt. Unter C_nF_{2n+1} -Rest wird ein verzweigter oder geradkettiger Fluoralkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen verstanden, wobei Beispiele eine Trifluormethyl-, Pentafluorethyl-, Heptafluor-n-propyl- oder Heptafluor-iso-propylgruppe sind. Bevorzugt bedeuten R_1 und R_2 einen C_{1-3} -Alkylrest, besonders bevorzugt eine Methylgruppe oder eine Trifluormethylgruppe.

Y bedeutet bevorzugt einen OC_{1-3} -Alkyl- oder SC_{1-3} -Alkylrest, besonders bevorzugt eine Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxy-, Methylthio- oder Ethylthiogruppe, oder Trifluorethoxygruppe. Die Verbindungen der Formel (I), in denen R_1 ein C_nF_{2n+1} -Rest ist und/oder Y eine $OCH_2C_nF_{2n+1}$ -Gruppe ist, sind neu.

Am stärksten bevorzugt sind im Rahmen von Verbindungen der Formel (I) die folgenden Verbindungen:

- 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oxim,
 5 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oxim,
 4-[17 β -Ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
 10 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
 4-[17 β -Methoxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
 15 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(isopropoxy-methyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
 4-[17 β -Methoxy-17 α -(isopropoxy-methyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethylthiomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim und
 20 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,1-trifluorethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim.

Die Verbindungen werden gut am Gestagenrezeptor gebunden, zeigen
 25 im Tierexperiment eine starke antigestagene Aktivität, besitzen eine partielle gestagene Aktivität und weisen nur eine geringe glucocorticoide Rezeptorbindung auf [siehe Tabelle 1 und vgl. DE 43 32 283 A1 (EP 0 648 778 B1)].

30 **Biologische Charakterisierung der erfindungsgemäßen Verbindungen**

Die Rezeptorbindungsaffinität wurde durch kompetitive Bindung eines spezifisch bindenden ³H-markierten Tracers und der zu testenden

Verbindung an Rezeptoren im Cytosol aus tierischen Target-Organen bestimmt. Dabei wurden Rezeptorsättigung und Reaktionsgleichgewicht bei folgenden Reaktionsbedingungen angestrebt:

5 Progesteronrezeptor:

Uterus-Cytosol des Estradiol geprimten Kaninchens, aufbewahrt bei – 30 °C, in TED-Puffer (20 mM Tris/HCl, pH 7,4; 1 mMol Ethylendiamintetraacetat, 2 mMol Dithiothreitol) mit 250 mMol Saccharose.

10 Tracer: ^3H –ORG 2058

Referenzsubstanz : Progesteron

Glucocorticoid-Rezeptor:

Thymus-Cytosol der adrenaletomierten Ratte, Thymi aufbewahrt bei –30°C; Puffer TED

15 Tracer: ^3H -Dexamethason, 20 nM

Referenzsubstanz: Dexamethason

Die frühabortive Wirkung wurde bei der Ratte nach subcutaner Applikation vom 5. bis 7. Graviditätstag [Applikation 0,2 ml / Tier/ Tag in Benzylbenzoat / Rizinusöl (1 + 4 v/v)] ermittelt. Die Dosis gibt an,

20 welche Menge mindestens je 4 Tieren im Vergleich zu unbehandelten Tieren gegeben werden muß, damit eine komplette Graviditätshemmung erreicht wird.

Tabelle 1

Rezeptorbindung von ausgewählten Verbindungen

Verbindung	Progesteron-rezeptor [Progesteron = 100 %]	Glucocorticoid-rezeptor [Dexamethason = 100 %]	100 % frühabortive Wirkung bei der Ratte [mg/Tier/Tag]
4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -	165	76	1,0

yl]benzaldehyd-1E-oxim			
4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oxim	75	67	1,0
4-[17 β -Methoxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim	302	78	1,0
4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyde-1Z-oxime	126	52	1,0
4-{17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,1-trifluorethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim	177	94	3,0
Ru 38 486 (Referenz)	685	506	3,0

Beispiel 1**4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ia)**

33 g 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd (VIIa) werden unter Argon in 250 ml Pyridin gelöst und mit 5,8 g Hydroxylaminhydrochlorid versetzt. Nach 2 Stunden wird in Eiswasser eingerührt, der Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Das Rohprodukt (40 g) wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 20 g 4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ia) [Schmp. 135 bis 145°C (EtOH/Wasser); $\alpha_D = +236^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR: 9,00 (s, 1H, NOH), 8,11 (s, 1H, HC=N), 7,45 (d, 2H, J = 8,2, H-3'), 7,17 (d, 2H, J = 8,2, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J = 7,1, H-11), 3,58 (d, 2H, J = 9,0, CH₂O), 3,43 (s, 3H, OCH₃), 3,25 (d, 2H, J = 9,0, CH₂O), 0,48 (s, 3H, H-18)] und 1,5 g 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oxim (Ib) [Schmp. 135 bis 146°C (Aceton); $\alpha_D = +192^\circ$; ¹H-NMR: 8,56 (s, 1H, NOH), 7,86 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,33 (s, 1H, HC=N), 7,26 (d, 2H, J = 8,4, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,41 (d, 1H, J = 7,2, H-11), 3,57 (d, 2H, J = 9,1, CH₂O), 3,42 (s, 3H, OCH₃), 3,23 (d, 2H, J = 9,1, CH₂O), 0,54 (s, 3H, H-18).

Herstellung der Ausgangsverbindung**Stufe 1****25 3,3-Dimethoxy-estra-5(10),9(11)-diene-17(S)-spiro-1',2'-oxirane (Xa)**

12 g 3,3-Dimethoxy-estra-5(10), 9(11)-dien-17-on (IXa) und 9 g Trimethylsulfoniumjodid in 60 ml Dimethylformamid werden unter Rühren und leichter Kühlung mit 5,5 g Kalium-tert.-butylat versetzt. Nach 60 Minuten setzt man 50 ml n-Hexan und 30 ml Wasser zu, trennt die Phasen und wäscht die organische Phase mit Wasser. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Kristallisation eingeengt. Die Umkristallisation erfolgt aus n-Hexan.

Ausbeute: 11 g. Schmp. 94 bis 97°C; $\alpha_D = +164^\circ$ (CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm, 300 MHz, CDCl_3/TMS): 5,51 (d, $J = 5,6$ Hz, H-11), 3,24 (s, 3H, OCH_3), 3,23 (s, 3H, OCH_3), 2,93 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, H-20), 2,66 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz, H-20), 0,87 (s, 2H, H-18).

5

Stufe 2**3,3-Dimethoxy-17 α -(methoxymethyl)-estra-5(10),9(11)-dien-17 β -ol (XIa).**

11 g der 3,3-Dimethoxy-estra-5(10),9(11)-diene-17(S)-spiro-1',2'-oxirane (Xa) werden in 40 ml Methanol suspendiert und mit 40 ml 3N Natriummethylatlösung versetzt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Zugabe von Wasser destilliert man das Methanol ab, extrahiert mit tert.-Butylmethylether und engt ein. Die Umkristallisation erfolgt aus einem Ethanol/Wasser-Gemisch. Schmp. 73 bis 76°C; $\alpha_D = +135^\circ$ (CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (δ , ppm), 5,56 (m, 1H, H-11), 3,47 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, OCH_2), 3,37 (s, 3H, CH_2OCH_3), 3,24 (s, 3H, 3- OCH_3), 3,23 (s, 3H, 3- OCH_3), 3,20 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz, OCH_2), 0,88 (s, 3H, H-18).

15

Stufe 3**3,3-Dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-17 α -(methoxymethyl)-estr-9(11)-en-17 β -ol und 3,3-Di-methoxy-5 β ,10 β -epoxy-17 α -(methoxymethyl)-estr-9(11)-en-17 β -ol (XIIa):**

20

Zu einer Lösung von 30 g (XIa) in 300 ml Methylenchlorid werden nacheinander 4,2 ml Pyridin, 3,75 ml Hexafluoraceton-Sesquihydrat und 37,5 ml 50 %-ige Wasserstoffperoxid-Lösung zugegeben. Nach 4 Stunden bei Raumtemperatur wird Natriumthiosulfat-Lösung zugegeben, die Phasen werden getrennt, die organische Phase mit Natriumbicarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Man erhält 31 g Rohprodukt (XIIa), das direkt bei der Grignardreaktion eingesetzt wird.

25

Stufe 4**4-[(3,3-Dimethoxy)-5 α ,17 β -dihydroxy-17 α -(methoxymethyl)-estr-9-en-11 α , β -yl]benzaldehyd-dimethylketal (XIIIa):**

30

Zu einer Grignard-Lösung, die aus 7,6 g Magnesium, 72 g 4-Brombenzaldehyd-dimethylketal in 100 ml THF hergestellt wird,

werden bei -35°C 4,5 g Kupfer-I-chlorid zugegeben. Man rührt 20 Minuten bei dieser Temperatur und tropft dann eine Lösung von 28 g Epoxidgemisch (XIIa) in 70 ml THF zu. Anschließend läßt man auf Raumtemperatur erwärmen, versetzt mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert das Steroid mit Essigester, wäscht die organische Phase neutral, trocknet sie und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt (XIIIa) wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Stufe 5

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 α , β -yl]benzaldehyd (IVXa):

75 g Rohprodukt (XIIIa) werden in 250 ml 70 %-iger Essigsäure gelöst und unter Argon 2 Stunden bei 50°C gerührt. Man kühlt ab, setzt Methylenchlorid zu, trennt die Phasen, wäscht neutral, fügt Methyl-tert.-butylether zu und engt die organische Phase im Vakuum ein. Man erhält 24 g eines blaßgelben Rohprodukts (XIVa), das nur noch einen kleinen Teil des 11 α -Benzaldehyds enthält.

Stufe 6

4-[17 β -Hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd (VIIa):

24 g Rohprodukt (XIVa) werden in Methylenchlorid gelöst, mit tert.-Butylmethylether versetzt und im Vakuum eingeengt. Dabei fällt der reine 11 β -Benzaldehyd (VIIa) kristallin aus, der erneut in Essigester umkristallisiert wird.

Schmp. 235 bis 240°C ; $\alpha_D = +209^{\circ}$ (CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$: 9,97 (s, 1H, CHO), 7,80 (d, 2H, $J = 8,1$, H-3'), 7,38 (d, 2H, $J = 8,1$, H-2'), 5,80 (s, 1H, H-4), 4,45 (d, 1H, $J = 7,5$, H-11), 3,57 (d, 2H, $J = 9,2$, CH_2O), 3,42 (d, 2H, $J = 10,8$, CH_2O), 3,41 (s, 3H, OCH_3), 0,51 (s, 3H, H-18).

Beispiel 2

4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ic)

Zu einer Lösung von 10 g (VIIb) in 100 ml Pyridin werden bei Raumtemperatur 1,75 g Hydroxylaminhydrochlorid zugegeben und die

Mischung wird 2 Stunden gerührt. Man gießt in Eiswasser ein, saugt den Niederschlag ab, trocknet über Calciumchlorid und chromatographiert das Rohprodukt an Kieselgel. Man isoliert 7g 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ic). [Schmp. 196-198°C (EtOH/H₂O); $\alpha_D = +220^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR: 8,38 (s, 1H, NOH), 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,47 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,20 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J = 7,3, H-11), 3,58 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,41 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 0,54 (s, 3H, H-18)] und

300 mg 4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1Z-oxim (Id) [Schmp. 120-138 °C (Aceton/n-Hexan); $\alpha_D = +217^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR: 9,38 (s, 1H, NOH), 7,88 (d, 2H, J = 8,9, H-3'), 7,33 (s, 1H, HC=N), 7,26 (d, 2H, J = 8,9, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,39 (d, 1H, J = 7,3, H-11), 3,58 (d, 2H, J = 10,5, CH₂O), 3,42 (d, 2H, J = 10,5, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,26 (s, 3H, OCH₃), 0,54 (s, 3H, H-18).

Herstellung der Ausgangsverbindung

Stufe 1

3,3,17 β -Trimethoxy-17 α -(methoxymethyl)-estra-5(10,9(11)-dien (XIb)

12 g (XIa), 5 ml Methyljodid und 10 g Kalium-tert.-butylat werden in 80 ml tert.-Butylmethylether 4 Stunden bei 30°C bis 40°C gerührt. Nach Zugabe von Wasser erfolgt die Phasentrennung, die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt (XIb) wird in Methanol umkristallisiert.

Schmp. 95 bis 97°C (MeOH); $\alpha_D = +146^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR (δ , ppm): 5,52 (m, 1H, H-11), 3,63 (d, 1H, J = 10,7 Hz, OCH₂), 3,38 (s, 3H, CH₂OCH₃), 3,31 (d, 1H, J = 10,7 Hz, OCH₂), 3,29 (s, 3H, 17 β -OCH₃), 3,24 (s, 3H, 3-OCH₃), 3,23 (s, 3H, 3-OCH₃), 0,88 (s, 3H, H-18).

Stufe 2

17 α -(Methoxymethyl)-3,3,17 β -trimethoxy-5 α ,10 α -epoxy-estr-9(11)-en und 17 α -(Methoxymethyl)-3,3,17 β -trimethoxy-5 β ,10 β -epoxy-estr-9(11)-en (XIlb**):**

- 5 Zu 2g (XI**b**) in 20 ml Methylenchlorid werden 0,3 ml Pyridin und 0,25 ml Hexafluoraceton-Sesquihydrat zugegeben. Bei Raumtemperatur werden 2,5 ml Wasserstoffperoxid zugetropft, nach 4 Stunden wird Natriumsulfit-Lösung zugegeben, die Phasen werden getrennt und die organische Phase mit Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen,
10 über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum verdampft. Das Epoxidgemisch (XI**b**) wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Stufe 3

11 α , β -4-[17 α -(Methoxymethyl)-3,3,17 β -trimethoxy-5 α -hydroxy-estr-9-en-11 β -yl]benzaldehyd-dimethylketal (XIIlb**)**

- 15 Zu einer Grignard-Lösung, die aus 2,4 g 4-Brombenzaldehyddimethylketal, 0,2 g Magnesium in 20 ml THF hergestellt wird, werden bei -35 °C 60 mg Kupfer(I)chlorid zugegeben. Man rührt 20 Minuten bei dieser Temperatur und tropft eine Lösung von 1 g (XII**b**) in 5 ml THF zu. Anschließend läßt man die Reaktion auf
20 Raumtemperatur kommen, zersetzt den Ansatz mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung, extrahiert die Lösung mit Essigester und wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet sie mit Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt (XII**b**) (1,5 g) wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Stufe 4

4-[17 β -Methoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd (VIIb**):**

- 1,5 g Rohprodukt (XII**b**) werden in 20 ml Aceton gelöst und mit 180 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt. Nach 1 Stunde wird mit wäßrigem
30 Ammoniak neutralisiert und mit Wasser verdünnt. Dabei fällt das Aldehydgemisch (XIV**b**) aus, das aus Aceton umkristallisiert wird. Man erhält 0,7 g 4-[17 β -Methoxy-17 α -methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd (VII**b**). Schmp. 245 bis 250°C (Aceton); α_D =

+193° (CHCl₃); ¹H-NMR: 9,97 (s, 1H, CHO), 7,79 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,37 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,44 (d, 1H, J = 7,5, H-11), 3,56 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 3,42 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 3,41 (s, 3H, OCH₃), 3,25 (s, 3H, OCH₃), 0,51 (s, 3H, H-18),

5

Beispiel 3

4-[17β-Ethoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1E-oxim (Ie)

1,7 g (VIIc) werden in 25 ml Pyridin mit 250 mg
10 Hydroxylaminhydrochlorid 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach gießt man in 100 ml Eiswasser ein, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Wasser neutral und trocknet mit Calciumchlorid. Das Rohprodukt (1,7g) wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 890 mg (Ie). Schmp. 184 bis 187 °C
15 (Aceton/Hexan); α_D = +214° (CHCl₃); ¹H-NMR: 9,10 (s, 1H, CH=N), 7,58 (s, 1H, OH), 7,49 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,21 (d, 2H, J = 8,4, H-2'), 5,78 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J = 6,9, H-11), 3,62 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 3,40 (s, 3H, OCH₃), 3,36 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 1,11 (t, 3H, CH₂CH₃), 0,54 (s, 3H, H-18).

20

Herstellung der Ausgangsverbindung

Stufe 1

3,3,-Dimethoxy-17α-(methoxymethyl)-estra-5(10),9(11)-dien-17β-ethoxymethylether (XIc)

25 4,2 g (XIa) werden mit 15,6 g Kalium-tert.-butanolat und 76 ml Iodethan in 400 ml Toluol bei 35 °C innerhalb von 14 Stunden umgesetzt. Nach Zugabe von Wasser werden die Phasen getrennt, die organische Phase neutral aufgearbeitet und das Lösungsmittel nach Trocknung im Vakuum verdampft. Das Rohprodukt (XIc) wird direkt
30 ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Stufe 2

**3,3,-Dimethoxy-5 α ,10 α -epoxy- 17 α -(methoxymethyl)-estra-
5(10),9(11)-dien-17 β -ethoxymethylether und 3,3,-Dimethoxy-
5 β ,10 β -epoxy-17 α -(methoxymethyl)-estra-5(10),9(11)-dien-17 β -
ethoxymethylether (XIIC)**

5 Zu 3,3 g (XIc) in 20 ml Methylenchlorid werden 0,5 ml Pyridin und 0,4 ml Hexafluoraceton-Sesquihydrat zugegeben. Bei Raumtemperatur werden 4,5 ml Wasserstoffperoxid zugetropft, nach 4 Stunden wird Natriumsulfit-Lösung zugegeben, die Phasen werden getrennt und die
10 organische Phase mit Natriumbicarbonat und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum verdampft. Das Epoxidgemisch (XIIC) wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Stufe 3

**4-[3,3-Dimethoxy-17 β -ethoxy-5 α -hydroxy-17 α -(methoxymethyl)-
15 estr-9-en-11 α , β -yl]benzaldehyd-1,1-dimethylketal (XIIIC)**

Zu einer Grignard-Lösung, die aus 4,0 g 4-Brombenzaldehyddimethylketal, 0,3 g Magnesium in 20 ml THF hergestellt wird, werden bei -35 °C 60 mg Kupfer(I)chlorid zugegeben. Man rührt 20 Minuten bei dieser Temperatur und tropft eine Lösung
20 von 2 g (XIIC) in 5 ml THF zu. Anschließend läßt man die Reaktion auf Raumtemperatur kommen, zersetzt den Ansatz mit wäßriger Ammoniumchlorid-Lösung, extrahiert die Lösung mit Essigester und wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet sie mit Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Das Rohprodukt (XIIIC) (4,5 g)
25 wird direkt in der nächsten Stufe eingesetzt.

Stufe 4

**4-[17 β -Ethoxy-17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -
yl]benzaldehyd (VIIc):**

30 2,8 g (XIIIC) werden in 40 ml Aceton gelöst. Nach Zugabe von 1,0 ml Wasser werden 1,4 g p-Toluolsulfonsäure zugesetzt und nach 1 Stunde wird Eiswasser zugegeben. Der dabei ausfallende (VIIc) wird

abgesaugt, getrocknet und in Aceton/Hexan und erneut in tert.-Butylmethylether umkristallisiert.

Schmp. 164 bis 167 °C; $\alpha_D = +199^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR: 9,97 (s, 1H, CHO), 7,80 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,37 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,43 (d, 1H, J = 7,5, H-11), 3,58 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 3,41 (m, 2H, CH₂O), 3,40 (s, 3H, OCH₃), 1,10 (t, 3H, Ethyl), 0,51 (s, 3H, H-18).

Beispiel 4

10 4-[17 β -Methoxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 2.

Schmp. 90-95 °C (tert.-Butylmethylether) $\alpha_D = +177^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,60 (s, 1H, NOH), 7,48 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,20 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,78 (s, 1H, H-4), 4,36 (d, 1H, J = 7,3, H-11), 3,61 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 3,42 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 3,26 (s, 3H, OCH₃), 1,27 (t, 3H, Ethyl), 0,53 (s, 3H, H-18)

Beispiel 5

20 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1.

Schaum (Hexan); $\alpha_D = +226^\circ$ (CHCl₃); ¹H-NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,70 (s, 1H, NOH), 7,48 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,20 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,78 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J = 7,2, H-11), 3,61 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 3,23 (d, 2H, J = 10,8, CH₂O), 3,26 (s, 3H, OCH₃), 1,25 (t, 3H, Ethyl), 0,52 (s, 3H, H-18)

Beispiel 6

30 4-[17 β -Methoxy-(17 α -(isopropylloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benz-aldehyd-1E-oxim

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1.

Schmp. 192-196 °C Zers. (Diethylether); $\alpha_D = + 215^\circ$ (CHCl_3); ^1H -NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 8,07 (s, 1H, NOH), 7,47 (d, 2H, J = 8,1, H-3'), 7,19 (d, 2H, J = 8,1, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,38 (d, 1H, J = 6,6, H-11), 3,62 (d, 2H, J = 10,8, CH_2O), 3,22 (d, 2H, J = 10,8, CH_2O),
 5 3,02 (s, 1H, OH), 1,22 (m, 6H, Isopropyl), 0,52 (s, 3H, H-18)

Beispiel 7

4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(isopropylloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)]benz-aldehyd-1E-oxim

10 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 2.

Schmp. 143 °C Zers. (Aceton/n-Hexan); $\alpha_D = + 199^\circ$ (CHCl_3); ^1H -NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 8,00 (s, 1H, NOH), 7,48 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,21 (d, 2H, J = 8,4, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,37 (d, 1H, J = 6,9, H-11), 3,61 (d, 2H, J = 10,5, CH_2O), 3,43 (d, 2H, J = 10,8, CH_2O),
 15 3,26 (s, 3H, OCH_3), 1,22 (t, 6H, 6,0 Isopropyl), 0,54 (s, 3H, H-18)

Beispiel 8

4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(ethylthiomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)]benzaldehyd-1E-oxim

20 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1.

Schmp. 132 bis 137°C (Aceton); $\alpha_D = + 165^\circ$ (CHCl_3); ^1H -NMR: 8,10 (s, 1H, HC=N), 7,93 (s, 1H, NOH), 7,49 (d, 2H, J = 8,4, H-3'), 7,20 (d, 2H, J = 8,4, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,42 (d, 1H, J = 7,2, H-11), 2,96 (d, 2H, J = 13,2, CH_2S), 2,90 (s, 1H, OH), 2,70 (d, 2H, J = 12,9, CH_2 S),
 25 1,29 (t, 3H, 10,2, SCH_2CH_3), 0,56 (s, 3H, H-18)

Beispiel 9

4-[17 β -Hydroxy-(17 α -(1,1,1-trifluorethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)]benz-aldehyd-1E-oxim

Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 1.

Schmp. 132 bis 136°C (Diethylether), $\alpha_D = + 182^\circ$ (CHCl_3); ^1H -NMR: 8,11 (s, 1H, HC=N), 7,60 (s, 1H, NOH), 7,49 (d, 2H, J = 8,4, H-3'),

21

7,20 (d, 2H, $J = 8,1$, H-2'), 5,79 (s, 1H, H-4), 4,41 (d, 1H, $J = 7,2$, H-11), 3,93 (m, 2H, CH_2CH_3), 3,82 (d, 2H, $J = 9,0$, CH_2O), 3,50 (m, $\text{CH}_2\text{CF}_3 + \text{OH}$), 0,55 (s, 3H, H-18)

5

10

15

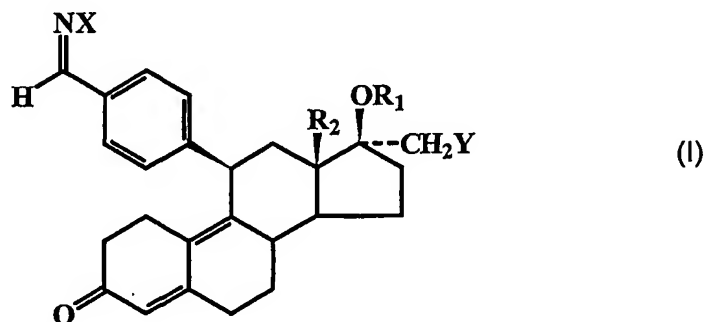
20

25

30

Patentansprüche

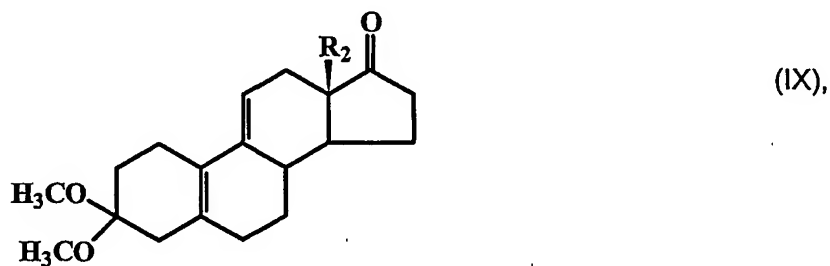
- Verfahren zur Herstellung von 4-(17 α -Methyl-substituierten 3-Oxoestra-4,9-dien-11 β -yl)benzaldehyd-(1E oder 1Z)-oximen der allgemeinen Formel (I)



5

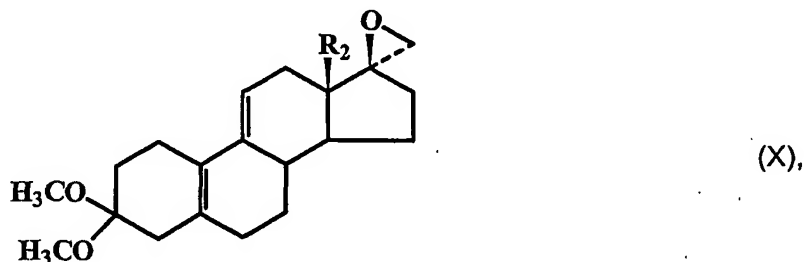
worin R_1 ein Wasserstoffatom, ein C_{1-6} -Alkylrest oder ein C_nF_{2n+1} -Rest ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist, R_2 ein C_{1-4} -Alkylrest ist, X eine E- oder Z-ständige OH-Gruppe ist und Y eine OC_{1-6} -Alkylgruppe, SC_{1-6} -Alkylgruppe oder $OCH_2C_nF_{2n+1}$ -Gruppe ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist, **dadurch gekennzeichnet, daß** das 3,3-Dimethoxy-estra-5(10),9(11)-en-17-on der Formel (IX)

10

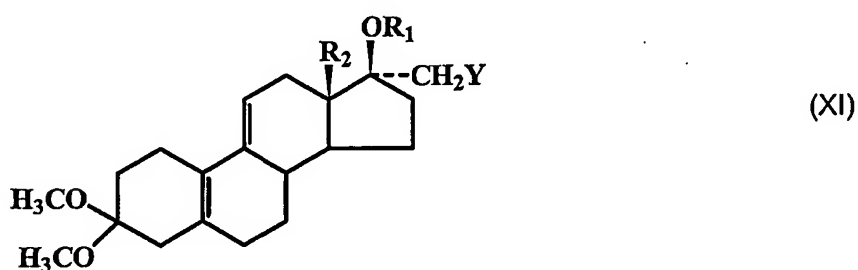


in der R_2 die vorstehend gegebene Bedeutung hat, mit einem aktiven Methylenreagenz in einem inerten Lösungsmittel in das Spiroepoxid der Formel (X)

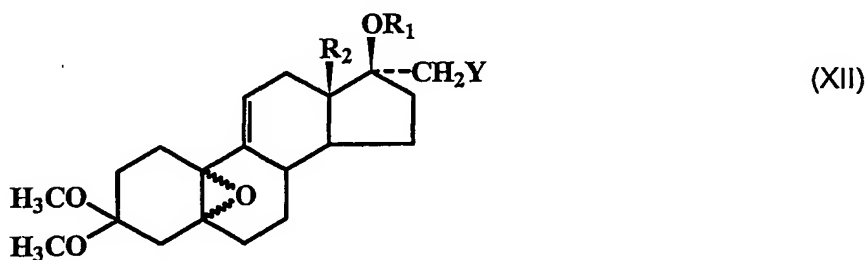
15



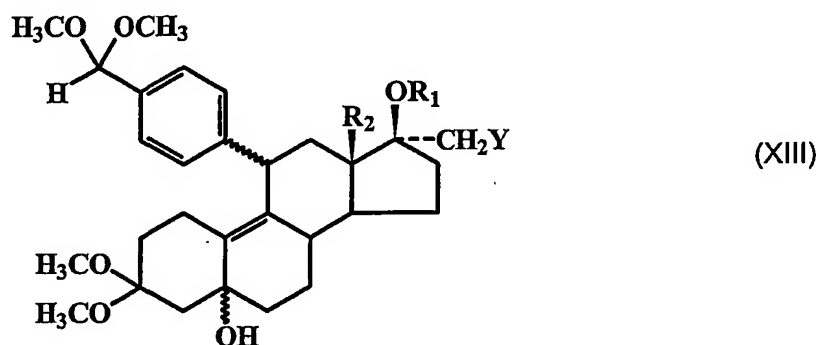
in der R_2 die vorstehend gegebene Bedeutung hat, umgewandelt wird und das nach Spaltung der 17-Spiroepoxygruppe durch Alkali- oder Erdalkalialkoholat, Alkali- oder Erdalkalithiolalkoholat oder durch Trifluoralkylalkohole und Kalium-tert.-butanolat in einem inerten Lösungsmittel zur 17α - CH_2Y -Verbindung der Formel (XI)



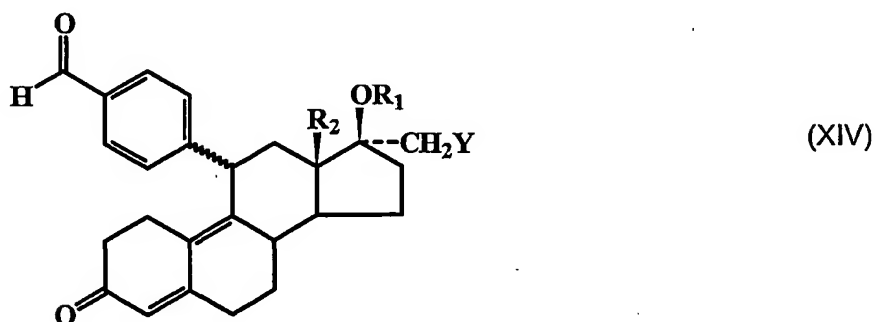
geöffnet wird, in der R_1 ein Wasserstoffatom darstellt und R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben, und diese Verbindung gegebenenfalls durch Umsetzung der 17β -Hydroxylgruppe mit Alkylhalogeniden oder Fluoralkyliodid in Gegenwart von starken Basen in einem inerten Lösungsmittel zu den 17β -Ethern der Formel (XI) umgesetzt wird, worin R_1 einen C_{1-6} -Alkylrest oder einen $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$ -Rest darstellt und R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben, die Verbindung der Formel (XI) an der $5(10)$ -Doppelbindung epoxidiert wird, wobei ein Gemisch aus $5\alpha,10\alpha$ -Epoxy- und $5\beta,10\beta$ -Epoxy- 17α -methylsubstituierten Estr-9(11)-en-3,3-dimethylketal der Formel (XII)



entsteht, worin R_1 , R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben, das mit einem 4-Brombenzaldehydketal, Magnesium und Cu(I)Cl bei Temperaturen zwischen -35°C und Raumtemperatur zu dem entsprechenden 3,3-Dimethoxy-5 α -hydroxy-17 α -methyl-substituierten 11 α,β -Benzaldehyddimethylketal der Formel (XIII)



geöffnet wird, in dem R_1 , R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben, und das zur Abspaltung der Schutzgruppen der sauren Hydrolyse unterworfen wird, wobei ein Gemisch der 11 α,β -Benzaldehyd-Derivate der Formel (XIV)



entsteht, worin R_1 , R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben, aus dem durch Kristallisation die reinen 11 β -Benzaldehyde der Formel (VII) isoliert werden, worin R_1 , R_2 und Y die vorstehend gegebene Bedeutung haben, und die Aldehydfunktion durch Hydroxylammoniumsalze in Gegenwart von Basen, vorzugsweise Pyridin, bei Raumtemperatur in ein Gemisch

der E/Z-Benzaldoxime der allgemeinen Formel (I) umgewandelt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** das
5 Gemisch der E/Z-Benzaldoxime der allgemeinen Formel (I) durch Umkristallisation und/oder durch Chromatographie, in die Einzelkomponenten getrennt wird.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch**
10 **gekennzeichnet, daß** R₁ einen C₁₋₃-Alkylrest, vorzugsweise eine Methylgruppe, oder Trifluormethylgruppe bedeutet.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch**
15 **gekennzeichnet, daß** R₂ einen C₁₋₃-Alkylrest, vorzugsweise eine Methylgruppe, oder Trifluormethylgruppe bedeutet.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch**
20 **gekennzeichnet, daß** Y einen OC₁₋₃-Alkyl- oder SC₁₋₃-Alkylrest, vorzugsweise eine Methoxy-, Ethoxy-, Isopropoxy-, Methylthio- oder Ethylthiogruppe, oder Trifluormethoxygruppe bedeutet.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 5, **dadurch**
25 **gekennzeichnet, daß** die folgenden Verbindungen hergestellt werden:
4-[17β-Hydroxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17β-Hydroxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1Z-oxim,
4-[17β-Methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1E-oxim,
30 4-[17β-Methoxy-17α-(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-yl]benzaldehyd-1Z-oxim,

4-[17 β -Ethoxy-(17 α -(methoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
5 4-[17 β -Methoxy-17 α -(ethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -Hydroxy-17 α -(isopropyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
4-[17 β -Methoxy-17 α -(isopropyloxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim,
10 4-[17 β -Hydroxy-17 α -(ethylthiomethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim und
4-{17 β -Hydroxy-17 α -(1,1,1-trifluorethoxymethyl)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -yl]benzaldehyd-1E-oxim.

15

7. Verbindungen der Formel (I), **dadurch gekennzeichnet, daß** R₁ ein C_nF_{2n+1}-Rest ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist, R₂, X und Y die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben.

20

8. Verbindungen der Formel (I), **dadurch gekennzeichnet, daß** Y eine OCH₂C_nF_{2n+1}-Gruppe ist, wobei n 1, 2 oder 3 ist, R₁, R₂ und X die in Anspruch 1 gegebene Bedeutung haben.

25

30